

Caractéristiques cliniques et réponses thérapeutiques des patients avec adénome hypophysaire mutés pour AIP: étude internationale sur 96 cas

Beckers A. ¹, Daly A. ¹, Petrossians P. ¹, Tichomirowa M. ¹, Heliövaara E. ², Jaffrain-Rea M. ³, Barlier A. ⁴, Naves L. ⁵, Ebeling T. ⁶, Karhu A. ², Cazabat L. ⁷, De Menis E. ⁸, Montanana C. ⁹, Raverot G. ¹⁰, Weil R. ¹¹, Sane T. ¹², Maiter D. ¹³, Neggers S. ¹⁴, Thonnard A. ¹, Yaneva M. ¹⁵, Tabarin A. ¹⁶, Verrua E. ¹⁷

¹ CHU de Liège, Belgique, ² Molecular and Cancer Biology Program & Department of Medical Genetics Biomedicum Helsinki P.O. Box 63 (Haartmaninkatu 8), FI-00014, University of Helsinki, Finland, ³ Department of Experimental Medicine, University of L'Aquila, and Neuromed, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, 86077 Pozzili, Italy, ⁴ Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology Centre Hospitalo Universitaire Conception, Centre de Recherche en Neurobiologie Neurophysiologie de Marseille, UMR 6231 CNRS. Université de la Méditerranée, 13385 Marseille, France, ⁵ Division of Endocrinology, University of Brasilia, Brasilia, Brazil, ⁶ Departments of Medicine, Otorhinolaryngology, and Clinical Genetics, University of Oulu and Oulu University Hospital, FIN-90029/FIN-90014 Oys, Finland, ⁷ INSERM, U567, Département d'Endocrinologie, Métabolisme et Cancer, CNRSURM8104; Institut Cochin; Université Paris V, Faculté de Médecine René Descartes and Department of Endocrinology, Hôpital Cochin, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, P, ⁸ Ospedale Generale Montebelluna, Treviso, Italy, ⁹ Department of Endocrinology, Hospital Universitario de la Ribera, 46600 Alzira, Valencia, Spain, ¹⁰ Department of Endocrinology, Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, 69495 Lyon, France, ¹¹ Brain Tumor Institute and Department of Neurosurgery, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, U.S.A., ¹² Department of Endocrinology, Helsinki University Central Hospital, 00029 Helsinki, Finland, ¹³ Department of Endocrinology, St. Luc University Hospital, Université Catholique de Louvain, B-1200 Brussels, Belgium, ¹⁴ Section of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Centre, 3015 GD Rotterdam, Netherlands, ¹⁵ Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, 6 bd. "Damian Gruev", 1303, Sofia, Bulgaria, ¹⁶ Department of Endocrinology, Hôpital Haut Lévêque-CHU de Bordeaux, Avenue de Magellan, 33600 Pessac, France, ¹⁷ Unit of Endocrinology, Fondazione IRCCS Osp. Maggiore Policlinico Mangiagalli Regina Elena, Milan, Italy

Les mutations du gène *AIP* peuvent survenir dans un cadre familial (FIPA pour Familial Isolated Pituitary Adenomas) ou moins souvent dans les cas sporadiques.

Nous avons caractérisé cliniquement et étudié la réponse thérapeutique des adénomes hypophysaires *AIP* positifs. Cette étude internationale réalisée dans 36 centres de référence concerne 96 patients avec mutation *AIP* et adénome hypophysaire. 232 acromégales *AIP* négatifs ont servi de contrôle. 63.6% des cas *AIP* positifs étaient des hommes. Les premiers symptômes survenaient dans l'enfance ou l'adolescence dans 50% des cas. Au diagnostic, 93.3% des tumeurs étaient des macro-adénomes fréquemment invasifs. Les adénomes à GH constituaient 78.1% de la série. Il y avait aussi des prolactinomes (N=13), des adénomes non sécrétants (N=7) et un adénome à TSH. Les adénomes à GH *AIP* positifs étaient plus grands, avaient une GH plus élevées et étaient beaucoup moins faciles à contrôler sur le plan thérapeutique. Ils survenaient 2 décennies avant ceux des contrôles. Le gigantisme était plus fréquent. Les prolactinomes mutés pour *AIP* survenaient plus souvent chez des jeunes hommes et nécessitaient souvent chirurgie et radiothérapie.

En conclusion : Les adénomes hypophysaires *AIP* positifs ont des caractéristiques cliniques qui ont un impact négatif sur l'efficacité du traitement. La prédisposition à donner naissance à des tumeurs agressives chez des patients jeunes ou dans un climat familial suggère que des stratégies permettant un diagnostic plus précoce des adénomes *AIP* mutés pourraient avoir des conséquences cliniques intéressantes.

